

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-153226

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)7月8日

A 61 K 45/02

C 07 K 3/12

// A 61 K 15/26  
47/00

3 3 8

7252-4C

8318-4H

審査請求 未請求 発明の数 1 (全2頁)

⑮ 発明の名称 インターフェロン $\beta$ 組成物

⑯ 特 願 昭60-292839

⑰ 出 願 昭60(1985)12月27日

⑱ 発 明 者 谷 口 誠 鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内  
⑲ 発 明 者 原 三 千 雄 鎌倉市手広1111番地 東レ株式会社基礎研究所内  
⑳ 出 願 人 東レ株式会社 東京都中央区日本橋室町2丁目2番地  
㉑ 代 理 人 弁理士 斉藤 武彦 外1名

明 細 書

1. [発明の名称]

インターフェロン $\beta$ 組成物

2. [特許請求の範囲]

- (1) 1%水溶液として25℃、60rpmの条件下にB型回転粘度計により測定したときの粘度が30～200cpsであるカルボキシメチルセルロース、ヒト血清アルブミンおよびインターフェロン $\beta$ を含んで成るインターフェロン $\beta$ 組成物。

3. [発明の詳細な説明]

(産業上の利用分野)

本発明は輸送や長期間の保存に耐える安定性の改良されたインターフェロン $\beta$ （以下IFN- $\beta$ と略す）組成物に関する。

(従来の技術)

ウイルス増殖を抑制する作用をもつIFN- $\beta$ は、細胞培養法や遺伝子組換え法によつて大量に製造する方法が開発され、前者についてはすでに医薬品として市販されている。医薬品としての製法からIFN- $\beta$ は高度に精製されるが、精製が進むに

従つて安定性が低下するという問題が存在する。

IFN- $\beta$ の安定性の向上に関しては、ポリオールの使用（特開昭58-92619号など）、ヒト血清アルブミンの使用（国際公開WO83/01198）、有機酸緩衝剤の使用（特開昭58-92621）などの方法がすでに提案され一定の安定化効果が達成されている。

(発明が解決しようとする問題点)

上記従来技術によりIFN- $\beta$ の安定化を図ることができるとは、輸送時や長期間の保存に際し懸念のないようにするためにはより高度に安定化することが望まれる。

従つて本発明は高度に安定化されたIFN- $\beta$ 組成物を提供することを目的とする。

(問題点を解決するための手段)

本発明は、1%水溶液として25℃、60rpmの条件下にB型回転粘度計により測定したときの粘度が30～200cpsであるカルボキシメチルセルロース、ヒト血清アルブミンおよびインターフェロン $\beta$ を含んで成るインターフェロン $\beta$ 組成物で

ある。

本発明に用いられるカルボキシメチルセルロース（以下CMCと略す）は上記のような特定の粘度範囲のものであり、この範囲をはずれると安定性の高いものは得られない。その配合量は適宜選択することができるが、通常はIFN- $\beta$ 組成物100g当たり0.5～5gの範囲とするのが好ましい。

ヒト血清アルブミン（以下HSAと略す）はIFN- $\beta$   $1 \times 10^6$  IU当たり通常0.5mg～200mgの範囲で配合する。

IFN- $\beta$ は細胞培養法によつて得られるものおよび遺伝子組換え法によつて得られるものの両者を包含する。IFN- $\beta$ 組成物中のIFN- $\beta$ の量は目的に応じて決定されるが、通常はIFN- $\beta$ 組成物1g当たり  $1 \times 10^6$  IU以上とするのが好ましい。

本発明の組成物にさらにクエン酸緩衝液のような有機酸緩衝液（pH4～6）やグリセリンを添加すると安定性がより向上する。その場合の配合

加してゲル状基剤を調製した。このゲル状基剤に前記で調製したIFN- $\beta$ 溶液1gを加えよく混合してIFN- $\beta$ 組成物を調製した。

対照として（比較例5）、グリセリン5g、HSA50mg、0.1モル/lクエン酸緩衝液3.95gおよびIFN- $\beta$ 溶液1.00gを混合したIFN- $\beta$ 組成物を調製した。

以上のように調製したIFN- $\beta$ 組成物の各サンプルを30℃で放置し、7日および11日後にサンプリングを行い力価を測定し、初期力価（ $1 \times 10^6$  IU/g）を100%としてIFN- $\beta$ の力価残存率を算出した。結果を表-1に示す。この結果から本発明の特定範囲の粘度のCMCを用いた場合にIFN- $\beta$ の安定化効果が顕著に現われることが明らかである。

量通常IFN- $\beta$ 組成物1g当たり有機酸緩衝液については0.017～0.0895ミリモル、グリセリンについては0.3～0.8gである。

次に実施例により本発明をさらに説明する。なお、実施例中のインターフェロン力価の測定はレンドビスウイルスあるいはVSVウイルスおよびヒト羊膜由来の株化細胞（FL細胞）を用い細胞変性効果（CPE）法により行い、国際標準品で校正した東レハウスリファレンスを用い国際単位（IU）に換算した。

#### 実施例および比較例

細胞培養法によつて製造されたヒト2倍体線維芽細胞由来のIFN- $\beta$ 〔“フエロン”（東レ株式会社製）〕凍結乾燥品  $3 \times 10^6$  IUを0.1モル/lクエン酸緩衝液（pH5.0）3mlで溶解し、 $1 \times 10^6$  IU/mlの濃度のIFN- $\beta$ 溶液を調製した。一方、表-1に示す種々の粘度のCMC（ダイセル工業株式会社製）0.2gをグリセリン5gに懸濁させ、3.75gの0.1モル/lクエン酸緩衝液（pH5）を加え、さらに50mgのHSAを添

表-1 IFN- $\beta$ 組成物の安定性

	CMC		IFN- $\beta$ 力価残存率(%)	
	品番	粘度 <sup>*</sup> (cps)	7日後	11日後
比較例 1	1205	～5	4 0	4 2
比較例 2	1105	～10	3 3	4 0
実施例 1	1240	30～40	1 2 0	1 0 9
実施例 2	1250	40～70	1 0 5	9 8
実施例 3	1140	100～200	9 0	9 3
比較例 3	2200	1500～2500	8 7	7 6
比較例 4	2100	2000～4000	5 7	4 3
比較例 5	—	—	7 3	8 1

\* B型回転粘度計により1%水溶液を25℃、60rpmの条件下で測定した。

特許出願人 東レ株式会社  
代理人 弁理士 斉藤武彦  
同 弁理士 川瀬良治